Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Vorstand Prof. Dr. Fr. Koch

Ergebnisse der Leberfunktionsprüfung mit Galaktose bei Lebergesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Doris Lennerz

aus Bedburg Bez. Köln

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Bock

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Leber ist die größte und auch die bedeutungsvollste Drüse des menschlichen Körpers. Ihr Wirkungsbereich wird umso umfangreicher und selbständiger, je höher der Organismus entwickelt ist; während die Leber bei den niedersten Tieren nur als eine kleine Ausstülpung unterhalb des Magens angedeutet ist, finden wir bei den Fischen schon ein höher entwickeltes Organ, das sowohl die Aufgaben der Leber als die des Pankreas erfüllt. Bei den höheren Lebewesen ist die Leber dann eine selbständige Drüse, deren Bedeutung schlagwortartig als „chemische Fabrik des Körpers", als „Werkstätte des Stoffwechsels" gekennzeichnet ist.

Die Funktionen der Leber sind Sekretion, Entgiftung und Assimilation. Diese Aufgaben sind unbedingt lebensnotwendig, wie Versuche an Hunden zeigten: nach Anlegung einer Eck'schen Fistel gingen die Tiere schon nach wenigen Stunden unter schwersten toxischen Erscheinungen des Zentralnervensystems ein.

Da die Aufgaben der Leber vielfältig sind und die Drüse nicht nur auf Ausscheidung eingestellt ist — wie z. B. vorwiegend die Niere — erscheint auch im Gegensatz zur Niere eine Prüfung der Leberfunktion schwierig. Ist doch die Ausscheidung der Leber zwar eine umschriebene, aber keineswegs die wichtigste Aufgabe. Um sich klinisch eine genaue Vorstellung von der gesamten Tätigkeit der Leber machen zu können, wäre eine systematische Untersuchung nötig in Bezug auf Lokalbefund, Retention von Gallenbestandteilen, Bildung von Harnstoff, Ausscheidung von Aminosäuren, speziell von Leucin und Tyrosin, Harn- und Blutzucker. Diese Untersuchung erfordert viel Zeit und Laboratoriumsarbeit. Man bemühte sich darum, einfachere Proben zu finden, und an Hand vieler Untersuchungen konnte eindeutig bewiesen werden, daß man die einzelnen Teilfunktionen der Leber aus ihrem physiologischen Zusammenhang herausnehmen und in Analogie zur Niere einzelne Funktionen durch Belastung isoliert prüfen kann; diese Proben erwiesen sich zum Teil als sehr brauchbare Hilfsmittel zur Diagnosenstellung. In diesem Sinne wurde vor allem der Kohlehydratstoffwechsel geprüft. Die Kohlehydrate, die als Poly- und Disaccharide mit der Nahrung zugeführt werden, sind als solche nicht resorptionsfähig. Sie werden durch Fermente des Speichels und des Dünndarmes in Monosaccharide umgewandelt. Diese gelangen dann zur Aufnahme durch den Darm und wer-

den vom Pfortaderblut der Leber zugeführt. Die Leberzelle baut aus den Monosacchariden das Glykogen auf, ein arteigenes Kohlehydrat, das sich immer gleich bleibt, unabhängig von dem zugeführten Ausgangsmaterial. In geringem Maß kann der Mensch das Glykogen auch aufbauen aus desamidierten Aminosäuren der Eiweißkörper. Im Protoplasma der Leberzelle wird das Glykogen gespeichert; nach Pflüger kann die Zelle bis zu 20 % ihrer Masse Glykogen aufnehmen. Bei Bedarf wird dann das gestapelte Glykogen wieder mobilisiert, es gelangt als Traubenzucker ins Blut. Im Mittelpunkt der Glykogenolyse steht die Nebenniere; ihr Hormon, das Adrenalin, bewirkt eine Glykogenausschüttung aus der Leber. Die glykogenmobilisierenden Impulse verlaufen dabei auf den sympathischen Bahnen des Plexus hepaticus und den Gefäßnerven der Leber. Der Nebenniere übergeordnet sind bestimmte Stellen im Gehirn, die Claude Bernard 1855 durch seinen Stich auf die Spitze des Calamus scriptorius im Boden des 4. Ventrikels entdeckte. Die von hier ausgehenden Bahnen führen über das Rückenmark in den Grenzstrang des Sympathikus und gelangen mit diesem zu den Nebennieren; hier findet dann die Umschaltung über den Splanchnicus zur Leber statt. Die Quelle des Blutzuckers ist also das Glykogen. Mit dem Blut gelangt der Zucker dann als Brennstoff in alle Zellen, die ihn benötigen, besonders in die Skelett-Muskulatur.

Der Kohlehydratstoffwechsel ist somit verhältnismäßig am Übersichtlichsten und erscheint am besten zur Funktionsprüfung der Leber geeignet. Normalerweise werden die zugeführten Monosaccharide teils alsbald nach der Resorption verbrannt, teils wird der Zucker, wenn seine Zufuhr den augenblicklichen Bedarf des Körpers übersteigt, als Glykogen gespeichert. Jedoch gelingt die einfache Assimilation sogar der Glukose der Leber nicht unbegrenzt. Die „Assimilationsgrenze" wird im allgemeinen überschritten, wenn auf einmal mehr als 100—150 g zugeführt werden; für die Galaktose liegt die Toleranzmenge des Gesunden schon bei 40 g. An Hand vieler Untersuchungen ist es gelungen, festzustellen, daß das Leberparenchym intakt sein muß, wenn die zugeführte Kohlehydratmenge vollständig ausgenutzt werden soll — abgesehen davon, daß vielerlei Schädigungen des Körpers, z. B. Infektionskrankheiten, die Assimilationsgrenze der Leber für Zucker mehr oder weniger stark herabsetzen können. Andererseits muß bei einem Nichtdiabetiker eine Leberzellschädigung vorliegen, wenn — innerhalb der Toleranzgrenze — Zucker ausgeschieden wird, die Leber also nicht in der Lage ist, die angebotenen Monosaccharide umzuwandeln und zu fixieren.

Da nun die Assimilation der Kohlehydrate von dem Zustand der einzelnen Leberzelle abhängt, versuchte man, mit Hilfe der Kohlehydrate eine Leberfunktionsprüfung aufzustellen. Dabei sind die verschiedensten Methoden ausgearbeitet worden, deren Wert in der Literatur verschieden beurteilt wird.

Es heben sich aus der Zahl der Prüfungen zwei heraus, deren Brauchbarkeit außer Frage steht: die Probe mit Galaktose und mit Lävulose. Strauß gab 60 g Lävulose in 200 ccm Wasser und erzielte damit gute Ergebnisse. Allerdings wurde die Lävulose von den Versuchspersonen teilweise schlecht vertragen; bei vielen traten Magen- und Darmstörungen auf, so daß die Probe heute nicht mehr gerne angewandt wird.

Empfindlicher und eine der einfachsten Methoden ist die Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels mit Hilfe der Galaktosebelastung und insofern von besonderer Bedeutung, als sie unabhängig ist von den Hilfsmitteln eines modernen Laboratoriums und so auch dem praktischen Arzt ihre Ausführung und Auswertung erlaubt.

An der Tübinger Medizinischen Universitätsklinik ist die Leberfunktionsprüfung durch Belastung mit Galaktose oft angewandt worden. Die Ergebnisse sind nicht immer sicher zu beurteilen, vor allem deshalb, weil eine einigermaßen verläßliche Angabe über den Grenzwert zwischen physiologischer und pathologischer Galaktoseausscheidung fehlt. Auch in der umfangreichen Literatur über diese Leberfunktionsprüfung sind die Angaben über die Ausscheidung bei Lebergesunden und Leberkranken verschieden. Es scheint darum notwendig, an Hand einer Anzahl von Versuchen festzustellen, welche Mengen von Galaktose Lebergesunde nach einer Belastung von 40 g ausscheiden.

In der Literatur findet sich über die Galaktoseprobe folgendes:

Ausgehend von der Tatsache, daß jeder tierische Organismus von sämtlichen Dektrosearten die Galaktose und den Milchzucker am schlechtesten assimiliert, belastete R. Bauer im Jahre 1906 sowohl die gesunde als auch die kranke Leber mit je 40 g Galaktose. Da die Assimilation gebunden ist an die glykopoetische Funktion der Leber, so muß bei einer erkrankten Leberzelle infolge mangelhafter Glykogenfixation eine Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren stattfinden. Bauer stellte an Hand seiner Untersuchungen auch fest, daß bei gesunder Leber kein Zucker ausgeschieden wird, dies aber bei vielen Lebererkrankungen der Fall ist. Daß es sich bei dem ausgeschiedenen Zucker tatsächlich um Galaktose handelt, wies er nach durch Überführung des reduzierten Harnzuckers in Schleimsäure. Durch weitere Untersuchungen konnte

Bauer aber selbst schon feststellen, daß die Galaktosebelastung der Leber etwas ganz Besonderes ist insofern, als eine bei Galaktosebelastung insuffiziente Leber dies bei Traubenzuckerbelastung nicht zu sein brauchte. Diese Angaben wurden von verschiedenen Seiten mit folgendem Ergebnis geprüft:

Die Galaktoseprüfung fällt positiv aus bei allen diffusen Parenchymschädigungen und akuten Hepatitiden, speziell bei Ikterus catarrhalis, akuter Leberatrophie, Salvarsanikterus und luischem Ikterus. Es läßt sich aber nicht feststellen, daß ein starker Ikterus auch eine starke Galaktosurie im Gefolge haben müßte. Unbedingt negativ ist die Probe bei allen Lebererkrankungen, die nicht mit einer Schädigung des gesamten Leberparenchyms einhergehen, z. B. Neubildungen, Cholangitis, Stauungsikterus, Störungen im Sinne der Cholezystopathie und perihepatischen Prozessen. Besonderen differentialdiagnostischen Wert erhält die Probe dadurch, daß z. B. bei einem Ikterus catarrhalis die Probe positiv wird, bei einem Ikterus, der durch einen Steinverschluß oder ein Neoplasma hervorgerufen wird, ein negativer Ausfall die Regel ist, solange noch keine Parenchymschädigung der Leber vorhanden ist. Dennoch gibt sie uns nicht ohne weiteres die Möglichkeit, zwischen den Fällen zu unterscheiden, die primär in die Hände des Chirurgen gehören und solchen, die interner Behandlung bedürfen. Auch Bauer sagt selbst, daß die Galaktoseprobe immer nur als Hilfsmittel zu betrachten und nur unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes erfolgversprechend auszuwerten sei. Politzer schränkte die Spezifität der Probe für alle Parenchymerkrankungen der Leber ein. Diese Einschränkung wurde von Bauer nachgeprüft und anerkannt, indem er durch Versuche nachwies, daß eine Galaktosurie auch auftritt bei Asthenie und Neurasthenie, wohl infolge angeborener Minderwertigkeit des Lebergewebes und bei Basedow'scher Krankheit. In allen diesen Fällen fand er die Toleranz gegen Traubenzucker nicht gestört.

Die Galaktose wurde von allen Autoren per os gegeben. Einer Einwendung, die Ausscheidung hinge weniger mit einer geschädigten Leber als mit einer veränderten Darmresorption zusammen, begegnete W ö r n e r dadurch, daß er die Galaktose direkt in den Pfortaderkreislauf brachte; auch hierbei wurde bei geschädigtem Leberparenchym stark Galaktose ausgeschieden im Gegensatz zu Fällen mit gesunder Leber.

Nach Ansicht anderer Forscher soll bei der Galaktoseuntersuchung sich eine Leberschädigung neben einer Galaktosurie auch in einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels äußern. Bei gesunder Leber fand N o a h nach Aufnahme von 40 Gramm Galaktose eine normale oder nur wenig erhöhte Blutzuckerkurve, eine abnorme Kurve dagegen bei parenchyma-

tösen Lebererkrankungen, bei Basedow und bei Störungen des Pankreas; Noah ist der Ansicht, mit dieser Methode auch einen latenten Diabetes erkennen zu können. Andere Autoren glauben jedoch nicht an die Bedeutung der Blutzuckerkurve nach Galaktosebelastung für diagnostische Zwecke bei Lebererkrankung. Oppenheimer z. B. ist der Ansicht, daß die alimentäre Glykämiekurve sehr wesentlich von extrahepatischen Faktoren, speziell von dem Funktionszustand der Nieren, abhängig ist. Auch Lepehne stellt den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Funktionstüchtigkeit der Leber noch sehr in Frage.

Wenn man nun die Versuchsanordnung der einzelnen Autoren betrachtet, so ergeben sich gewaltige Unterschiede und es mag sein, daß sich daraus die Inkongruenz der oben geschilderten verschiedenen Auffassungen ergibt.

Bei einem Angebot von 100 g Galaktose scheidet auch die gesunde Leber Galaktose aus, bei einer Menge von 20—40 g nur die kranke. Heute gilt allgemein 40 g als optimale Versuchsmenge. Dabei ist es gleichgültig, in wieviel Flüssigkeit die 40 g Galaktose dem Organismus angeboten werden. Völlige Uneinigkeit besteht auch hinsichtlich der Angaben über die Menge an ausgeschiedener Galaktose, die noch als physiologisch und derjenigen, die schon als pathologisch zu gelten hat. Bauer gab 1923 folgende Werte an:

0,0 — 1,0 g	normal
1,0 — 2,0 g	normal bis schwach positiv
2,0 — 3,0 g	schwach bis deutlich positiv
3,0 — 12,0 g	deutlich bis stark positiv.

Wagner untersuchte Lebergesunde und fand im allgemeinen Ausscheidungen bis zu 1,0 g; seine Werte überstiegen nie 2,0 g. Eine vorübergehend stärkere Ausscheidung fand er bei gewohnheitsmäßig stärkerem Alkoholgenuß und bei nervöser Erregung. Heute wird allgemein in der Literatur eine noch normale Ausscheidung bis zu 3,0 g angenommen.Es liegt auf der Hand, daß nach diesen verschiedenen Angaben nur eine grobe Auswertung der Probe möglich ist; zur feineren Auswertung ist eine genaue Bestimmung des Grenzwertes unerläßlich. Diesen Grenzwert zu bestimmen, hatten wir uns zur Aufgabe gemacht. Zu unseren Versuchen verwendeten wir das Präparat: „Galaktose puriss." der Firma Merck, Darmstadt.

Es wurden von diesem Präparat 40 g in 500 ccm Tee morgens nüchtern gegeben. Der Urin wurde in Stundenportionen aufgefangen. Gewöhnlich erfolgte die Ausscheidung in 2—3 Stunden. Nur vereinzelt war

auch die vierte Stundenportion noch zuckerhaltig. Der zuckerhaltige Urin wurde polarisiert und die gefundenen Werte mit 0,62 = 5/8 reduziert, da die Galaktose ein stärkeres Drehvermögen zeigt als der Traubenzucker, auf den unsere Polarisationsapparate geeicht sind. (Die Reduktion mit 0,62 gilt nur bei Verwendung eines möglichst reinen, d. h. mit Glukose wenig vermischten Präparates, wie es die Firma Merck herstellt, sonst muß mit 0,7 reduziert werden).

Die Versuchspersonen waren alle lebergesund, mit Ausnahme eines Mannes, (Nr. 25), bei dem die Sektion später ein primäres Lebercarcinom mit ausgedehnten Metastasen ergab. Insbesondere wurde darauf geachtet, daß kein Ikterus vorlag und, besonders bei den Herzkranken, kein Urobilin ausgeschieden wurde.

A. Untersuchungen an Männern.

Nr.	Alter	Krankheitsbezeichnung	Ausscheidung Galaktose in g
1	55	Myeloische Leukämie	0,04
2	19	Aortenfehler	0,16
3	39	Superazidität	0,17
4	37	Alte Malaria	0,22
5	32	Cholecystopathie	0,44
6	51	Herzneurose	0,46
7	49	Sekundäre Anämie	0,51
8	31	Polyarthritis rheumat.	0,59
9	53	Bronchiektasen	0,59
10	54	Perniciöse Anämie	0,60
11	49	Myogelose	0,63
12	47	Subazidität, alte Spitzen-Tbc.	0,67
13	44	Coxitis	0,70
14	70	Emphysem	0,70
15	71	Chronische Ösophagitis	0,75
16	57	Magencarcinom	0,83
17	44	Hemiplegie	0,88
18	60	Emphysem	1,24
19	30	Herzneurose	1,51
20	25	Multiple Sklerose	1,57

Nr.	Alter	Krankheitsbezeichnung	Ausscheidung Galaktose in g
21	33	Mitralfehler	1,60
22	43	Gastroptose	1,78
23	37	Neuritis	1,84
24	53	Spin. progr. Muskelatrophie	4,63
25	24	Lebercarcinom	0,00

Die Galaktoseausscheidung bewegt sich, wie aus der Tabelle ersichtlich, zwischen 0,0 g und 1,84 g. Nur ein Fall zeigt einen Wert von 4,63 g. Bei diesem ergibt der klinische Befund jedoch keinerlei Anzeichen für eine Lebererkrankung. Ungefähr 3 Wochen nach diesem starken Ausfall der Probe wurde erneut die Leberfunktion mit Galaktose geprüft; diesmal gliederte sich der Ausscheidungswert in die Ergebnisse der Tabelle ein mit 1,69 g. 17 Leute schieden die Galaktose in Mengen von 0,04 bis 0,88 g aus, 6 in Mengen von 1,24 bis 1,84 g. Das Alter hat auf den Ausfall der Probe keinen Einfluß:

7 Kranke im Alter von mehr als 50 Jahren zeigten Werte unter 1,0 g, andererseits schieden 3 unter 35 Jahren mehr als 1,0 g aus. Ein Kranker hat überhaupt keine Galaktose ausgeschieden. Er starb zwei Tage später. Die Sektion ergab ein primäres Lebercarcinom mit ausgedehnten Metastasen. Einige Wochen vorher war bei ihm schon einmal die Galaktoseprobe ausgeführt worden, wobei eine Ausscheidung von 1,5 g gefunden worden war. Dieser Wert entspricht den üblichen Ergebnissen bei Lebertumoren, bei denen ja das Leberparenchym an sich nicht diffus geschädigt ist. Trotzdem erscheint es sehr auffallend, daß auch eine so ausgedehnte Lebercarcinose, wie sie dieser Kranke bot, bei der Prüfung der Leberfunktion mit Galaktose noch normale Verhältnisse zeigt.

B. Untersuchungen an Frauen.

Nr.	Alter	Krankheitsbezeichnung	Ausscheidung Galaktose in g
1	41	Chronische Arthritis	0,2
2	31	Herdnephritis	0,3
3	16	Zustand nach Pleuritis exsudavita	0,42
4	19	Leichte Thyreotoxikose	0,44
5	45	Polyarthritis rheumat.	0,85

Nr.	Alter	Krankheitsbezeichnung	Ausscheidung Galaktose in g
6	38	Polyarthritis rheumat.	1,06
7	33	Polyarthritis rheumat.	1,15
8	38	Asthma bronchiale	1,15
9	54	Kompens. Mitralinsuffizienz	1,51
10	25	Spastische Obstipation	1,95

Bei den Versuchen an Frauen zeigten sich die gleichen Ergebnisse wie bei den Männern. Auch hier bewegen sich die Werte zwischen 0,2 und 1,95 g. Nie fanden sich Ausscheidungen über 2,0 g. Auch hier findet sich kein Anhaltspunkt für einen Zusammenhang der Höhe der Ausscheidung mit dem Alter der Kranken.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei unseren Untersuchungen sich bei der Funktionsprüfung der Leber durch Belastung mit Galaktose Ausscheidungen bis zu 2,0 g Galaktose als normal ergeben haben. Höhere Werte dürften eine Erkrankung des Leberparenchyms anzeigen. Dabei sind Alter und Geschlecht der Erkrankten ohne Einfluß auf den Ausfall der Probe.

Wesentlich ist noch, daß alle Versuchspersonen die 40 g Galaktose ohne jede gesundheitliche Störung vertrugen.

Literaturverzeichnis

Lepehne, G.: Die Leberfunktionsprüfung, ihre Ergebnisse und ihre Methodik. 1929, Karl Marhold, Verlagsbuchhandlung, Halle an der Saale.

Bauer, R.: W.M.W., 1906, Nr. 1 und 52. D.M.W., 1908, Nr. 35. W.kl.W., 1912, Nr. 24. Wiener Archiv für innere Medizin, 1923, Seite 9.

Politzer: W.kl.W., 1912, Nr. 30.

Wagner: Zeitschrift für kl. Medizin, 1914, Nr. 80, S. 174.

Kähler: Med. Kl., 1925, Nr. 35.

Noah: Zeitschrift für klinische Medizin, 1926, Nr. 104, S. 150.

Oppenheimer: Zeitschrift für klinische Medizin, 1928, Nr. 107, Seite 467.

Lebenslauf

Ich, Doris Lennerz, bin geboren am 5. März 1912 in Bedburg, Bezirk Köln, als Tochter des verstorbenen Studienrates Josef Lennerz, katholischer Konfession.

Nachdem ich 3 Jahre die Bedburger Volksschule, 6 Jahre die Private Höhere Mädchenschule in Bedburg und 4 Jahre das Städtische Oberlyceum in Düren (Rhld.) besucht hatte, bestand ich im Februar 1931 die Reifeprüfung in Düren. Im Sommersemester 1931 begann ich das medizinische Studium in Bonn (1), ging dann nach Freiburg i. Br. (2) und nach Würzburg (2).

Im Juli 1933 bestand ich in Würzburg die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Vorlesungen hörte ich in Köln (1), Würzburg (2) und Tübingen (3). In Tübingen beendete ich am 30. November 1936 mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.